



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Impacto da Adenoamigdalectomia no Curso da Asma Infantil: Revisão Sistemática**

**Bárbara Raquel Fontes Oliveira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

**Orientadora:** Dr.<sup>a</sup> Rafaela da Cruz Vieira Veloso Teles  
(Mestre em Medicina, Assistente Convidada da Faculdade de Ciências da Saúde  
da UBI; Assistente Hospitalar do Serviço de Otorrinolaringologia do Centro  
Hospitalar Cova da Beira)

**Covilhã, Abril de 2017**



## Agradecimentos

Aos meus pais, o meu maior obrigada por tudo: pelo apoio incondicional, por acreditarem sempre em mim, por me darem esta oportunidade e, acima de tudo, por serem os melhores do mundo.

Ao João Pedro, por me fazer sorrir mesmo nas adversidades e por me dar força quando ela me falta.

Aos meus amigos, os de sempre e os para sempre, por partilharem comigo tantos bons momentos, mas também tantas dúvidas e preocupações, e por estarem sempre do meu lado.

À minha família, por todo o carinho e orgulho que sempre demonstraram e por compreenderem todas as minhas ausências ao longo deste percurso.

E, por fim, um agradecimento especial à minha orientadora, a Dr<sup>a</sup> Rafaela Teles, por toda a paciência e dedicação durante a elaboração deste trabalho e por me incentivar a fazer mais e melhor.



## Resumo

**Introdução:** A adenoamigdalectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais comumente realizados na idade pediátrica e as suas indicações são múltiplas, sendo as mais frequentes as infeções das vias aéreas superiores de repetição e os distúrbios respiratórios obstrutivos do sono. Do mesmo modo, a asma é uma das patologias mais prevalentes em crianças e tem um grande impacto na qualidade de vida das mesmas e das suas famílias. Sendo assim, é frequente haver indicação cirúrgica para adenoamigdalectomia em crianças com asma enquanto comorbilidade. Existe controvérsia na comunidade científica do impacto que a adenoamigdalectomia pode ter na asma, pelas potenciais alterações que pode causar no sistema imunológico da criança.

**Objetivos:** Com este trabalho, pretende-se analisar os estudos originais publicados sobre esta temática na última década, de forma a definir se a adenoamigdalectomia poderá ter algum prejuízo ou benefício na evolução da asma infantil.

**Métodos:** Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Scielo e B-On de modo a identificar artigos que avaliassem o efeito da adenoamigdalectomia na evolução da asma em crianças. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados cinco artigos, que serão o alvo de estudo deste trabalho.

**Resultados:** Todos os estudos demonstraram não haver agravamento da asma após a realização da adenoamigdalectomia. Pelo contrário, verificou-se um efeito benéfico da cirurgia no curso da doença asmática, com melhorias em parâmetros subjetivos, tais como questionários de avaliação qualidade de vida, e também objetivos, tais como a utilização de medicação respiratória, recurso aos cuidados de saúde ou ocorrência de episódios de crises asmáticas agudas (nível de evidência III).

**Conclusão:** Os pacientes asmáticos beneficiam da realização da adenoamigdalectomia, quer a indicação cirúrgica seja por infeções das vias aéreas superiores de repetição ou por distúrbios respiratórios obstrutivos do sono (grau de recomendação C).

## Palavras-Chave

Adenoamigdalectomia, amigdalectomia, inflamação das vias aéreas, obstrução das vias aéreas, amigdalite, asma.



# Abstract

**Introduction:** Adenotonsillectomy is one of the most commonly performed surgeries in childhood and its indications are multiple, the most frequent ones being recurrent upper airway infections and obstructive sleep breathing disorders. In the same way, asthma is one of the most prevalent diseases in infancy and has a great impact in the quality of life of these patients and their families. Therefore, it is frequent to have surgical indication to perform adenotonsillectomy in children with asthma as a comorbidity. There is controversy in the scientific community about the impact that this surgery has on the course of asthma, due to the potential alterations that it may cause in the immune system.

**Objectives:** With this dissertation, it is intended to analyze the original articles published about this thematic in the last decade, to define if adenotonsillectomy causes any prejudice or benefit in the evolution of childhood asthma.

**Methods:** A research was made in PubMed, Scielo and B-On databases to identify articles that evaluated the effect of adenotonsillectomy in the course of asthma in the pediatric age. After the application of the exclusion and inclusion criteria, five articles were included, and will be the study target of this essay.

**Results:** None of the studies included showed any signs of aggravation of asthma after performing adenotonsillectomy. On the contrary, a benefic effect on the course of the asthmatic disease was verified, either subjective parameters such as questionnaires to assess the life's quality, and objective ones, such as the use of respiratory medication, the use health care or even the occurrence of acute asthma crisis episodes (evidence level III).

**Conclusion:** Asthmatic patients benefit from adenotonsillectomy, either if surgical indication is due to recurrent upper airway infections or obstructive sleep breathing disorders (grade C recommendation).

## Keywords

Adenotonsillectomy, tonsillectomy, airway inflammation, airway obstruction, tonsillitis, asthma.





# Índice

<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>3</b>
<b>Metodologia .....</b>	<b>5</b>
<b>Capítulo 1 - Asma Infantil .....</b>	<b>7</b>
1.1 Epidemiologia.....	7
1.2 Patogénese e Fisiopatologia.....	7
1.2.1 Papel das proteínas Quitinases e Quitinase- <i>like</i> na patogénese da asma .....	9
1.3 Manifestações Clínicas .....	9
1.4 Diagnóstico .....	10
1.5 Avaliação .....	11
1.6 Tratamento .....	12
<b>Capítulo 2 - Adenoamigdalectomia .....</b>	<b>15</b>
2.1 Indicações .....	15
2.2 Procedimento.....	18
2.2.1 Processo anestésico no paciente asmático.....	18
2.3 Complicações .....	19
2.4 Efeito no Sistema Imunitário.....	20
<b>Capítulo 3 - Resultados .....</b>	<b>21</b>
3.1 Descrição dos Estudos .....	21
3.2 Outcomes - Questionários .....	23
3.3 Outcomes - Espirometria .....	24
3.4 Outcomes - Utilização de Medicação Respiratória .....	24
3.5 Outcomes - Episódios Agudos e Utilização dos Cuidados de Saúde.....	25
3.6 Outcomes - Níveis de marcadores biológicos: YKL-40 e Quitotriosidase .....	26
<b>Capítulo 4 - Discussão.....</b>	<b>29</b>
<b>Conclusões Finais e Perspetivas Futuras .....</b>	<b>31</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>33</b>



## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Processo de seleção dos estudos.....	6
<b>Figura 2</b> - Tratamento médico da asma. ....	13
<b>Figura 3</b> - Fatores que influenciam negativamente a mortalidade. ....	14
<b>Figura 4</b> - Critérios de Paradise.....	15



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Classificação dos Níveis de Evidência e dos Graus de Recomendação pela <i>National Guideline Clearinghouse</i> . ....	6
<b>Tabela 2</b> - Sinais dos distúrbios obstrutivos do sono. ....	17
<b>Tabela 3</b> - Resumo das características do estudo. ....	22
<b>Tabela 4</b> - <i>Outcomes</i> : Questionários. ....	23
<b>Tabela 5</b> - <i>Outcomes</i> : Espirometria. ....	24
<b>Tabela 6</b> - <i>Outcomes</i> : Utilização de Medicação Respiratória. ....	25
<b>Tabela 7</b> - <i>Outcomes</i> : Utilização dos Cuidados de Saúde. ....	26
<b>Tabela 8</b> - <i>Outcomes</i> : Eventos Agudos. ....	26
<b>Tabela 9</b> - <i>Outcomes</i> : Níveis de marcadores biológicos. ....	27



## Lista de Acrónimos

**AAOHL-HNS:** Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia da Cabeça e do Pesçoço

**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico

**ARLT:** Antagonistas dos Recetores dos Leucotrienos

**AVA:** Adenoamigdalectomia

**BAAC:**  $\beta$ -agonistas de Ação Curta

**BAAL:**  $\beta$ -agonistas de Ação Longa

**c-ACT:** *Childhood Asthma Control Test*

**CI:** Corticosteroide Inalado

**CO:** Corticosteroide Oral

**DPOC:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

**DROS:** Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono

**EUA:** Estados Unidos da América

**FEV<sub>1</sub>:** Volume Expiratório Forçado no 1º segundo

**FEV<sub>1</sub>/FVC:** Volume Expiratório Forçado no 1º segundo/Capacidade Vital Forçada

**GINA:** Global Initiative for Asthma

**IAH:** Índice Apneia-Hipopneia

**Ig:** Imunoglobulina

**IVAS:** Infecções das Vias Aéreas Superiores

**PAQLQ:** *Paediatric Quality of Life Questionnaire*

**PFAPA:** Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome

**PFE:** Pico do Fluxo Expiratório

**PSG:** Registo Polissonográfico do Sono

**SAOS:** Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

**SU:** Serviço de Urgência





# Introdução

A adenoamigdalectomia (AVA) é um procedimento cirúrgico comumente realizado pelos otorrinolaringologistas. As suas indicações são múltiplas e variadas, mas temos vindo a assistir a uma interessante mudança de paradigma: se no século passado as infeções respiratórias superiores recorrentes constituíam a sua principal indicação, atualmente, os distúrbios respiratórios obstrutivos do sono (DROS) começam a surgir como uma indicação maior. <sup>(1)</sup> Num estudo realizado em Inglaterra, que incluiu 57429 crianças com menos de 16 anos de idade, as taxas de realização da AVA nas crianças em idade pré escolar (<4 anos) aumentaram em 58% entre 2001 e 2011, sendo os DROS a principal indicação cirúrgica neste grupo etário. Por outro lado, nas crianças entre os 4 e os 15 anos de idade, as taxas de adenoamigdalectomia diminuíram, constituindo as infeções recorrentes a principal indicação para a cirurgia nesta idade, similarmente ao que acontecia no passado. A idade média para a realização da AVA diminuiu dos 7 para os 5 anos de idade. Estas observações refletem a instituição de critérios cirúrgicos por infeções respiratórias superiores mais restritos e uma maior sensibilização para os DROS. <sup>(2)</sup>

A asma é a doença crónica das vias aéreas inferiores mais comum na infância. A sua prevalência está a aumentar, sendo maior em certos grupos demográficos, nomeadamente em crianças, indivíduos de raça negra, sexo feminino e nível socioeconómico mais baixo. <sup>(3)</sup> Apesar de poder aparecer em qualquer idade, normalmente manifesta-se precocemente na infância, com episódios frequentes de pieira, tosse, dispneia e aperto torácico, associado a broncospasmo e hiperreatividade das vias aéreas. Acredita-se que na sua origem esteja uma resposta inflamatória a fatores desencadeantes que tanto podem ser internos como externos, e cada vez mais se reconhece a remodelação das vias aéreas como um fator contribuinte importante para a sua patogénese. <sup>(4)</sup> O seu controlo e tratamento adequados são de elevada relevância pois esta patologia tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente asmático, para além dos custos que implica para o Serviço Nacional de Saúde. Em Portugal, existem 1 milhão de asmáticos, sendo que 43% destes não têm a sua asma controlada. <sup>(5)</sup>

A asma constitui uma das doenças crónicas com prevalência mais elevada em crianças, e a AVA é um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentemente realizados por otorrinolaringologistas, com múltiplas indicações em idade pediátrica. Portanto, torna-se evidente que a asma pode constituir uma comorbilidade em muitas destas crianças com indicação para AVA. É, portanto, crucial compreender quais os riscos e os benefícios da realização deste procedimento cirúrgico em crianças asmáticas e também qual o efeito que a cirurgia poderá ter no curso desta patologia.



## Objetivos

A elaboração desta dissertação tem como objetivo geral analisar as implicações da adenoamigdalectomia no curso da doença asmática na criança. De um modo mais específico, pretende-se compreender os efeitos da cirurgia ao nível de:

- Impacto na qualidade de vida e no controlo da asma (avaliação por questionários);
- Efeitos na função respiratória (monitorização por espirometria);
- Utilização de medicação respiratória:  $\beta$ -agonistas, corticosteroides, antagonistas dos recetores dos leucotrienos;
- Frequência de episódios agudos;
- Utilização dos cuidados de saúde;
- Alterações dos níveis de marcadores biológicos: Quitotriodase e YKL-40.



## Metodologia

Foi feita uma pesquisa bibliográfica através dos seguintes motores de busca: *B-On*, *PubMed* e *Scielo*. As palavras-chave utilizadas na *PubMed* e *B-On* foram (“adenotonsillectomy [Title/Abstract] OR “tonsillectomy” [Title/Abstract]) AND (“asthma” [Title/Abstract] OR “airway inflammation” [Title/Abstract])). Na *Scielo*, foram utilizados termos em português (“adenoamigdalectomia” [Título/Resumo] OU “amigdalectomia” [Título/Resumo]) E (“asma” [Título/Resumo] OU “inflamação das vias respiratórias” [Título/Resumo]) e em espanhol (“adenotonsilectomía” [Título/Resumen] O “tonsilectomía” [Título/Resumen]) Y (“asma” [Título/Resumen] O “inflamación de las vías respiratórias” [Título/Resumen])). Numa fase inicial, desta pesquisa resultaram 335 artigos, e com base no título e no resumo do artigo, foram excluídos 319 artigos por não se enquadrarem no tema. Assim, restaram 16 artigos elegíveis para inclusão no estudo. De seguida foram aplicados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

### Critérios de inclusão:

- Artigos em Inglês, Português e Espanhol;
- Artigos originais prospetivos ou retrospectivos, com ou sem grupo controlo;
- Artigos publicados entre 1 de janeiro de 2006 e 1 de janeiro de 2016;
- Pacientes em estudo com idade inferior a 18 anos;
- Pacientes com o diagnóstico prévio de asma;
- Pacientes submetidos a amigdalectomia, com ou sem adenoidectomia;
- Avaliação do controlo da asma por questionários, provas de função respiratória e/ou necessidade de medicação (broncodilatadores/corticoides tópicos e/ou sistémicos) e de recurso aos serviços de saúde.

### Critérios de exclusão:

- Período de *follow-up* inferior a 6 meses;
- Realização isolada de adenoidectomia.

Após a aplicação destes critérios foram excluídos 11 artigos. Destes, 5 artigos foram excluídos por terem uma data de publicação anterior a 1 de janeiro de 2006, 2 artigos foram excluídos porque os pacientes não foram submetidos a adenoamigdalectomia, 1 artigo foi excluído porque os pacientes foram sujeitos a adenoidectomia isolada, 2 artigos foram excluídos pois a idade dos participantes era superior a 18 anos e 1 artigo foi excluído pois os pacientes não tinham um diagnóstico de asma confirmado.

No final, restaram 5 artigos que cumpriam os critérios previamente mencionados, sendo que serão estes o objeto de estudo deste trabalho.



Figura 1 - Processo de seleção dos estudos.

Para a categorização dos níveis de evidência e dos graus de recomendação dos artigos incluídos, foi utilizada a classificação da *National Guideline Clearinghouse*, que se apresenta na [tabela 1](#).

Tabela 1 - Classificação dos Níveis de Evidência e dos Graus de Recomendação pela *National Guideline Clearinghouse*.

Níveis de Evidência	
IA	Evidência de Meta-análise de Ensaios Clínicos controlados e randomizados
IB	Evidência de pelo menos um Ensaio Clínico controlado e randomizado
IIA	Evidência de pelo menos um Estudo controlado sem randomização
IIB	Evidência de pelo menos um Estudo semi-experimental
III	Evidência de Estudos Descritivos não experimentais
IV	Evidência de relatórios de conselhos de especialistas ou opiniões ou experiência clínica de autoridades reconhecidas
Graus de Recomendação	
A	Diretamente baseado no nível de evidência I
B	Diretamente baseado no nível de evidência II ou recomendações extrapoladas do nível de evidência I
C	Diretamente baseado no nível de evidência III ou recomendações extrapoladas do nível de evidência I ou II
D	Diretamente baseado no nível de evidência IV ou recomendações extrapoladas do nível de evidência I, II ou III

# Capítulo 1 - Asma Infantil

## 1.1 Epidemiologia

A asma constitui umas das principais doenças não infecciosas da infância, causando morbilidade significativa e um impacto negativo na qualidade de vida. Por outro lado, leva a um recurso elevado não só aos cuidados de saúde primários, mas também aos serviços de urgência hospitalares, acarretando custos fastidiosos atribuíveis a esta patologia. A prevalência da asma está a aumentar, sendo que de 2001 para 2010 sofreu um aumento 1.1% (de 7.3% para 8.4%), segundo um estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA). <sup>(3)</sup> Em Portugal estima-se uma prevalência de asma de cerca de 6.8% <sup>(6)</sup>, que pode variar de acordo com as séries.

É importante perceber que a prevalência da asma varia de acordo com as características demográficas do indivíduo: é mais alta na idade pediátrica (0 aos 18 anos), no sexo feminino, em condições socioeconómicas baixas e em certos grupos raciais, como a multiracialidade, a raça negra e os hispânicos, particularmente os porto-riquenhos, sendo que a descendência asiática apresenta a taxa de prevalência mais baixa. <sup>(3)</sup> No entanto, importa referir que, ao contrário do que acontece na idade adulta, na infância a asma é mais comum no sexo masculino.

Num estudo realizado no norte de Portugal, a prevalência de asma em crianças em idade pré-escolar revelou-se comparável à prevalência da asma em crianças em idade escolar e em adolescentes, alertando para a possibilidade de se poder estabelecer um diagnóstico e de implementar um tratamento precocemente. Este estudo também identificou a história familiar e a residência em contexto urbano como fatores de risco para o desenvolvimento de asma. <sup>(7)</sup>

## 1.2 Patogénese e Fisiopatologia

A asma constitui uma doença crónica de natureza inflamatória, caracterizada por uma história de sintomas respiratórios, como dispneia, pieira, opressão torácica e/ou tosse, variáveis no tempo e em intensidade. Nas provas de função respiratória caracteriza-se por uma limitação do fluxo aéreo expiratório variável.

Uma complexidade de fatores contribuem para a etiologia da asma: fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. A asma tem uma forte componente genética, comprovada pela presença frequente de história familiar e também pela forte correlação diagnóstica entre gémeos homozigóticos. <sup>(8)</sup> As mudanças epigenéticas na metilação do ADN constituem outro importante fator etiológico da asma. Um estudo realizado em Nova Iorque demonstrou que a exposição materna aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que resultam da queima incompleta de combustível originada, principalmente, pelo tráfego automóvel, leva a um aumento da metilação no gene *ACSL3*, constituindo um preditor clinicamente importante para

o risco de asma em crianças. <sup>(9)</sup> Por fim, é importante salientar os fatores ambientais, que têm um papel determinante na patogênese da asma. Por exemplo, a infecção severa com o Vírus Sincicial Respiratório na infância (principal responsável pelo desenvolvimento das bronquiolites agudas em crianças com menos de 2 anos de idade) com necessidade de hospitalização, constitui um fator de risco para o desenvolvimento de asma, com uma taxa de prevalência atribuível de cerca de 20%. <sup>(10)</sup>

No sentido de melhor perceber e classificar esta patologia, tentou-se agrupar os pacientes de acordo com as suas características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas, surgindo, assim, os fenótipos da asma. A **asma alérgica** compõe o fenótipo mais comum: frequentemente tem início na infância e está associada a história pregressa ou familiar de doença alérgica (rinite alérgica, dermatite atópica ou alergia medicamentosa e/ou alimentar). Outros fenótipos menos comuns, como a asma não alérgica, a asma de início tardio, a asma associada à aspirina, a asma tosse-variante, a asma associada à obesidade ou a asma com limitação constante do fluxo aéreo expiratório foram, entretanto, identificados. No entanto, salvo em raras exceções, esta classificação não tem influência na decisão terapêutica e ainda está a ser estudado qual a sua importância clínica. <sup>(11)</sup>

É universalmente reconhecida a associação da asma à inflamação das vias aéreas, tendo esta inflamação um papel preponderante na patologia da asma. A exposição da mucosa das vias aéreas do hospedeiro aos fatores desencadeantes leva à ativação e ao aumento das populações de células inflamatórias como os eosinófilos, os macrófagos, os mastócitos, as células dendríticas, os linfócitos, entre outros, e também de células estruturais (células epiteliais e do músculo liso), que em conjunto vão libertar citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e mediadores broncoconstritores (como a histamina e a prostaglandina D). Esta resposta do hospedeiro vai levar à contração e à hiperreatividade das vias aéreas, que conduzem a uma contração excessiva do músculo liso em resposta aos despoletadores da asma, sejam eles infecções virais, alergénios, exercício ou medicamentos. <sup>(4), (12)</sup>

Apesar de durante muitos anos a asma ter sido considerada uma patologia completamente reversível, atualmente acredita-se que a resposta inflamatória crónica origina uma remodelação das vias aéreas, levando a uma taxa de deterioração da função respiratória acelerada. Esta remodelação é caracterizada por: espessamento da parede das vias aéreas; fibrose subepitelial; aumento da massa de músculo liso; angiogénese; e metaplasia mucosa, com aumento da secreção glandular. <sup>(13)</sup>

Fisiologicamente, a asma apresenta-se como uma limitação ao fluxo aéreo nas vias respiratórias em resposta não só à broncoconstrição, mas também ao edema, à congestão vascular e à acumulação de muco condicionados pela resposta inflamatória, levando a que apresente, por definição, um padrão obstrutivo nas provas de função respiratória. <sup>(11)</sup>



### 1.2.1 Papel das proteínas Quitinases e Quitinase-like na patogénese da asma

A quitina constitui o polissacarídeo mais abundante na natureza a seguir à celulose e funciona como um polímero estrutural major de muitas formas de vida inferiores, fazendo parte integrante da parede celular de bactérias e fungos, da concha de crustáceos ou do exoesqueleto de artrópodes (ex. baratas e ácaros do pó). <sup>(14)</sup>

Estudos recentes em mamíferos identificaram genes funcionais que codificam proteínas da família das quitinases e das quitinase-like. Evidências em humanos e animais demonstraram que estas proteínas são moduladores potentes da resposta imune inata, controlando a exposição do hospedeiro à quitina e regulando diretamente a resposta inflamatória do hospedeiro. <sup>(14)</sup>

Pesquisas realizadas nos últimos anos têm identificado as proteínas quitinases e as quitinase-like como moléculas com um papel preponderante na patogénese da asma, podendo, no futuro, servir como biomarcadores de prognóstico desta doença. <sup>(14)</sup>

A quitotriosidase é uma quitinase verdadeira, ou seja, apresenta atividade catalítica contra as quitinas, e é produzida no ser humano por macrófagos ativados. *Bargagli et al* <sup>(15)</sup> procurou perceber se os níveis séricos desta enzima estavam aumentados em indivíduos com asma, criando 3 grupos de estudo: grupo de controlo, grupo de indivíduos com asma alérgica e grupo de indivíduos com asma não alérgica. O que se concluiu foi que a concentração sérica de quitotriosidase estava significativamente aumentada nos indivíduos asmáticos comparativamente aos controlos saudáveis ( $p<0.05$ ).

A YKL-40 constitui uma proteína quitinase-like, que se consegue ligar à quitina mas não a consegue degradar. Em humanos, é produzida por múltiplos tipos celulares, incluindo monócitos, macrófagos, neutrófilos, condrócitos e células sinoviais. Níveis séricos aumentados de YKL-40 foram identificados em várias doenças malignas (ex. cancro do pulmão, cancro da mama, melanoma), em processos infecciosos, na artrite reumatoide e na osteoartrite. *Chupp et al* <sup>(16)</sup> investigou se a concentração desta proteína se encontrava aumentada na asma. Para isso, definiu 3 amostras, cada uma com um grupo de controlo (indivíduos saudáveis) e um grupo de estudo (indivíduos asmáticos): 1 amostra no Connecticut, 1 amostra no Wisconsin e 1 amostra em Paris. O que observou foi que a proteína YKL-40 está aumentada significativamente, tanto no soro como nas vias aéreas dos indivíduos asmáticos, particularmente no grupo com doença severa ( $p=0.02$ ), constatando-se uma correlação positiva entre os níveis desta proteína e a severidade da doença.

## 1.3 Manifestações Clínicas

Caracteristicamente, a asma apresenta-se com episódios recorrentes de dispneia, pieira e tosse, que variam no tempo e em intensidade. Estas variações dos sintomas são desencadeadas por fatores como exercício físico, exposição a alérgenos ou irritantes, e infeções virais. <sup>(11)</sup> Uma particularidade da asma é o agravamento noturno, que leva a

despertares precoces nas primeiras horas da manhã, e cujo mecanismo ainda não foi completamente esclarecido.

Na sua forma menos grave, apresenta-se de forma intermitente, com sintomas e diminuição da função pulmonar que estão apenas ocasionalmente presentes. No entanto, de um modo geral exibe um padrão persistente, com um comprometimento da função pulmonar constante e com sintomatologia variável. Nas formas mais graves, apresenta uma diminuição da função pulmonar severa e exacerbações frequentes. <sup>(4)</sup>

As exacerbações consistem num episódio agudo de agravamento dos sintomas associado a obstrução do fluxo de ar. Alguns sintomas prodrômicos podem anteceder estas agudizações, tais como: prurido no queixo, desconforto entre as omoplatas ou sensação de morte iminente. <sup>(17)</sup> Estas exacerbações implicam o recurso a medicação de alívio, administrada em SOS e podem implicar, nos casos mais graves, o recurso ao serviço de urgência e até mesmo a hospitalização.

Num subgrupo de doentes ocorre uma evolução com agravamento progressivo e acelerado da função pulmonar e uma resposta incompleta aos agentes broncodilatadores. Esta condição designa-se Síndrome de Sobreposição Asma/DPOC e é mais frequente em idades mais avançadas e em pacientes com história marcada de tabagismo. <sup>(18)</sup>

## 1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da asma é feito com base na história clínica e na avaliação da função pulmonar, através da espirometria. No entanto, é necessário ter em atenção que uma função pulmonar normal não exclui o diagnóstico de asma. O exame físico é frequentemente normal, sendo por vezes audíveis sibilos expiratórios à auscultação. <sup>(4)</sup>

Caracteristicamente, na espirometria observa-se uma diminuição do valor do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo ( $FEV_1$ ), o que pode ocorrer em muitas outras patologias pulmonares ou mesmo em consequência de uma má técnica de realização da espirometria. Assim, é mais fiável a utilização da razão Volume Expiratório Forçado no 1º segundo/Capacidade Vital Forçada ( $FEV_1/FVC$ ) para determinar a presença de um **padrão obstrutivo**. As crianças asmáticas frequentemente apresentam valores de  $FEV_1/FVC$  inferiores a 0.9, mas estes podem ser normais no caso de asma ligeira ou intermitente. <sup>(17)</sup>

À semelhança da asma, outras patologias pulmonares podem apresentar um padrão obstrutivo, tornando-se, portanto, crucial a verificação da **reversibilidade** da obstrução. Esta pode ser constatada se houver uma elevação de >12% do valor do  $FEV_1$  em resposta à inalação de um broncodilatador ou após a administração de corticosteroides orais durante 4 semanas. <sup>(17)</sup>

A espirometria é um instrumento que necessita de cooperação por parte do paciente e é, portanto, difícil de realizar em crianças com menos de 5 anos de idade. Nesta faixa etária o diagnóstico depende sobretudo do padrão sintomático da criança.

## 1.5 Avaliação

A avaliação da severidade e controlo da asma é crucial para uma melhor abordagem terapêutica. Em primeiro lugar, deverá proceder-se à diferenciação entre uma asma severa e uma asma mal controlada.

Considera-se que a asma está mal controlada quando, após instituição da terapêutica, esta falha em conter as manifestações sintomáticas da doença. Com certeza que a perceção do controlo da doença é diferente para o médico e para o paciente criando, por vezes, barreiras na sua monitorização, que implica duas condições: o controlo dos sintomas e o risco de futuros eventos adversos. Esta avaliação deve ser realizada sempre que possível, quer seja em contexto de consulta hospitalar, quer no âmbito dos cuidados de saúde primários. <sup>(17)</sup>

Várias ferramentas estão disponíveis para avaliar o controlo sintomático da asma em crianças, como o questionário apresentado no protocolo *GINA* ou o *Childhood Asthma Control Test* (c-ACT). Estes questionários investigam a ocorrência de sintomas diurnos e noturnos, a limitação à atividade física ou a utilização de medicação de alívio, entre outros. Um estudo de 2011 comparou o c-ACT com os critérios do questionário *GINA* e concluiu que havia uma boa correlação entre ambos, apesar de o c-ACT ter níveis de *cut-off* mais altos para a reconhecimento de um mau controlo asmático, subestimando a proporção de crianças com doença mal controlada. <sup>(19)</sup>

De facto, *Sudhanthar et al* <sup>(20)</sup> procurou perceber qual o efeito que a aplicação de um questionário universalmente validado tem na avaliação do controlo e da severidade da asma. Assim, aplicou o score c-ACT a todos pacientes asmáticos com idades compreendidas entre os 4 e os 21 anos, em todas as visitas que estes fizeram aos cuidados de saúde primários. O que concluiu foi que a percentagem de pacientes com a doença controlada melhorou de 10% para 85%, sem impacto no normal funcionamento do centro de saúde. Para além disso, criou a oportunidade de médicos e pacientes reverem o plano de ação, renovarem o receituário, reverem a adesão à terapêutica e avaliarem as técnicas de uso dos inaladores e das bombas.

Vários fatores podem estar associados a uma doença mal controlada, tais como: a não adesão à medicação, a má técnica no uso dos inaladores ou a não adequação da prescrição à condição médica. Um estudo desenvolvido por *Gosavi et al* <sup>(21)</sup> tentou identificar outros fatores que pudessem contribuir para um mau controlo da doença, para além dos associados à medicação. Este estudo revelou que a duração da doença, a idade mais avançada e a severidade da asma são fatores preditivos de mau controlo da doença.

É também importante referir que estão sobre investigação vários marcadores analíticos que possam auxiliar na identificação da asma mal controlada. Num estudo de 2014, avaliou-se 508 pacientes, procedendo-se a uma colheita de sangue periférico e uma colheita de expectoração, pesquisando os eosinófilos destas amostras biológicas. O que se concluiu foi que, efetivamente, a eosinofilia periférica ( $>400$  células por  $\text{mm}^3$ ) em simultâneo com a eosinofilia

da expetoração (>3%) eram mais frequentes em pacientes com asma não controlada, abrindo uma janela de oportunidade para uma intervenção mais precoce no controlo da asma. <sup>(22)</sup>

A asma pode ter diferentes graus de gravidade, e pode ser classificada em ligeira, moderada e severa. Considera-se que estamos perante uma asma ligeira quando esta é facilmente controlada com a medicação demonstrada no passo 1 ou passo 2 da figura 2. Uma asma moderada implica o tratamento indicado no passo 3 (figura 2) enquanto que uma asma severa já requer um tratamento mais exaustivo como o descrito no passo 4 e 5 (figura 2). A asma severa pode mesmo ser refratária ao tratamento, apesar da adesão ao mesmo por parte do paciente, distinguindo-se assim da asma não controlada. <sup>(17)</sup>

A eosinofilia periférica também se correlaciona com a severidade da asma, sendo que a asma moderada está associada a níveis aumentados de eosinófilos no sangue periférico em 19% dos casos e a asma severa em 24% dos casos. De facto, existe uma carência de abordagens terapêuticas dirigidas a estes pacientes, demonstrando a necessidade de investigação neste sentido. <sup>(23)</sup>

Sendo que os pacientes com asma têm um risco aumentado de algumas complicações, nomeadamente de exacerbações potencialmente fatais e efeitos adversos da medicação, é essencial a realização de uma entrevista clínica detalhada, que inclua perguntas acerca da adesão terapêutica, efeitos adversos da mesma e controlo sintomático. Para além disso, estes doentes estão predispostos a um declínio acelerado da sua pulmonar, sendo primordial a realização seriada de espirometrias. <sup>(17)</sup>

## 1.6 Tratamento

Após o diagnóstico de asma torna-se essencial a instituição da terapêutica para um melhor controlo dos sintomas. Mas, em primeiro lugar, é preciso assegurar que o paciente asmático e a sua família/cuidadores compreendem a doença e sabem como agir em caso de agudização: assim, a instituição de um **plano de ação** é indispensável. O plano deve ser individualizado, tendo em conta a severidade da asma e as características pessoais do paciente. <sup>(24)</sup>

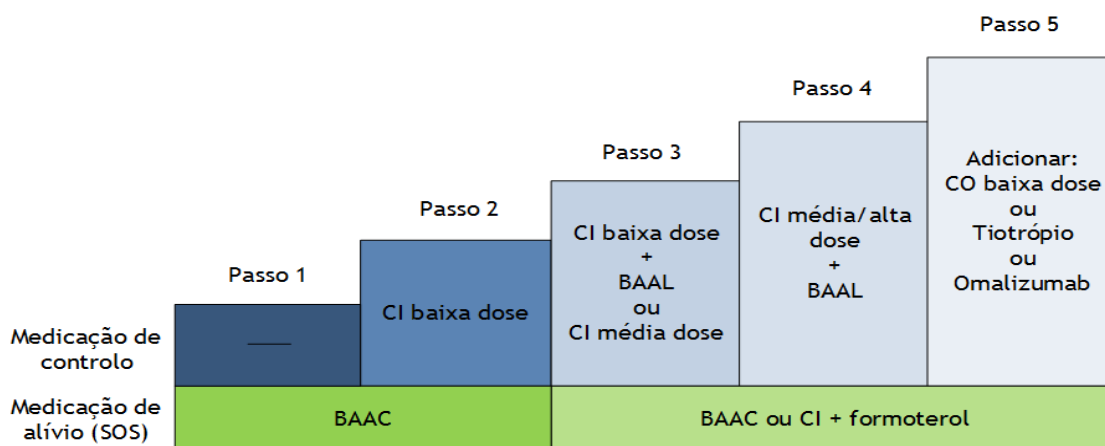
Neste plano de ação devem constar informações acerca de:

- **Quando aumentar o tratamento:** estabelecer pontos de ação que podem ser baseados nos sintomas ou no *Pico de Fluxo Expiratório* (PFE), que pode ser medido em casa através de um instrumento manual simples;
- **Como aumentar o tratamento:** aumentar a frequência da medicação, a dose de corticosteroides inalados (CI) ou acrescentando corticosteroides orais (CO) à medicação;
- **Durante quanto tempo se deve manter o novo tratamento;**
- **Em que situações é imprescindível procurar ajuda médica.**

Atualmente, existem já aplicações para *smartphones* e *tablets* que incluem não só um plano de ação, mas também um meio de monitorização do controlo da asma. Estas tornam todo o processo mais interativo e intuitivo e, surpreendentemente, num estudo deste ano realizado na Coreia do Sul, mostraram aumentar a adesão à terapêutica. <sup>(25)</sup>

Os fármacos utilizados no tratamento da asma podem ser agrupados em: <sup>(11)</sup>

1. **Medicação de alívio (em SOS):** utilizada para alívio sintomático rápido e em situação de crise asmática; os fármacos mais utilizados para este efeito são os  $\beta$ -agonistas de ação curta (BAAC) mas a combinação CI +  $\beta$ -agonistas de ação longa (BAAL) (ex. formoterol) também é uma opção.
2. **Medicação de controlo:** utilizada como medicação de fundo para alívio sintomático persistente, melhoria da função pulmonar e diminuição da inflamação das vias aéreas; os fármacos mais utilizados são os CI, mas outros podem ser utilizadas como os BAAL, os CO, as dimetilxantinas (ex. teofilina) ou os antagonistas dos recetores dos leucotrienos (ARLT).
3. **Medicação adjuvante em pacientes com asma grave:** para pacientes com sintomas persistentes e/ou exacerbações frequentes, que não conseguem ser controlados com medicação de controlo otimizada e fatores de risco modificáveis controlados; podem ser utilizados os CO, os anticorpos monoclonais humanizados anti-IgE (omalizumab) ou os anticolinérgicos (ex. brometo de tiotrópio).



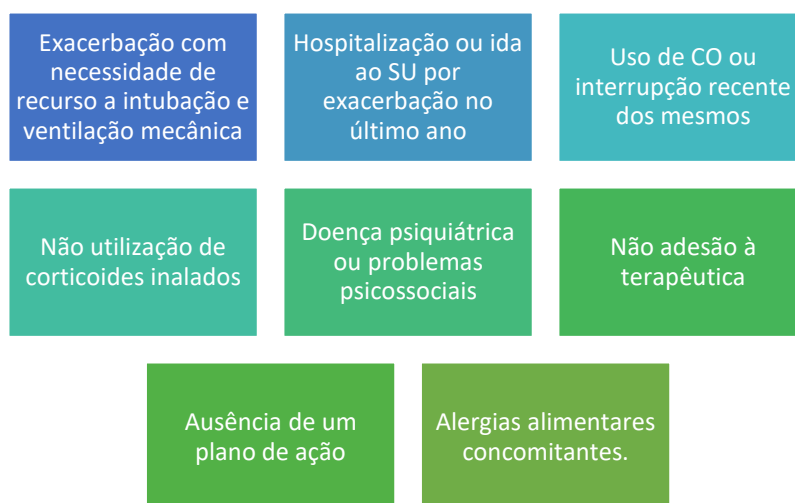
**Figura 2** - Tratamento médico da asma. Adaptado de: *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016*. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

O tratamento da asma é feito por passos: inicia-se com a mínima carga medicamentosa e vai-se aumentando conforme necessário, com o objetivo de controlar os sintomas e otimizar a função pulmonar. Na [figura 2](#) encontra-se o esquema de tratamento a seguir.

É muito importante a reavaliação do tratamento, para perceber se os sintomas estão controlados e se existem ou não efeitos secundários resultantes da medicação. Assim, torna-se

possível ajustar a carga medicamentosa às necessidades do paciente, subindo ou descendo na escada terapêutica conforme necessário.

No caso de uma exacerbação ocorrer, o paciente deverá recorrer ao plano de ação que foi acordado com o seu médico assistente e tentar controlar a crise em ambulatório. Se não observar uma melhoria dos sintomas ou da função respiratória, deverá dirigir-se a um hospital com serviço de urgência (SU). É importante a identificação dos pacientes com um risco mais elevado de mortalidade, pois estes devem procurar ajuda médica mais precocemente no curso da crise asmática. Os fatores associados a este incremento da mortalidade estão enunciados na figura 3.<sup>(26)</sup>



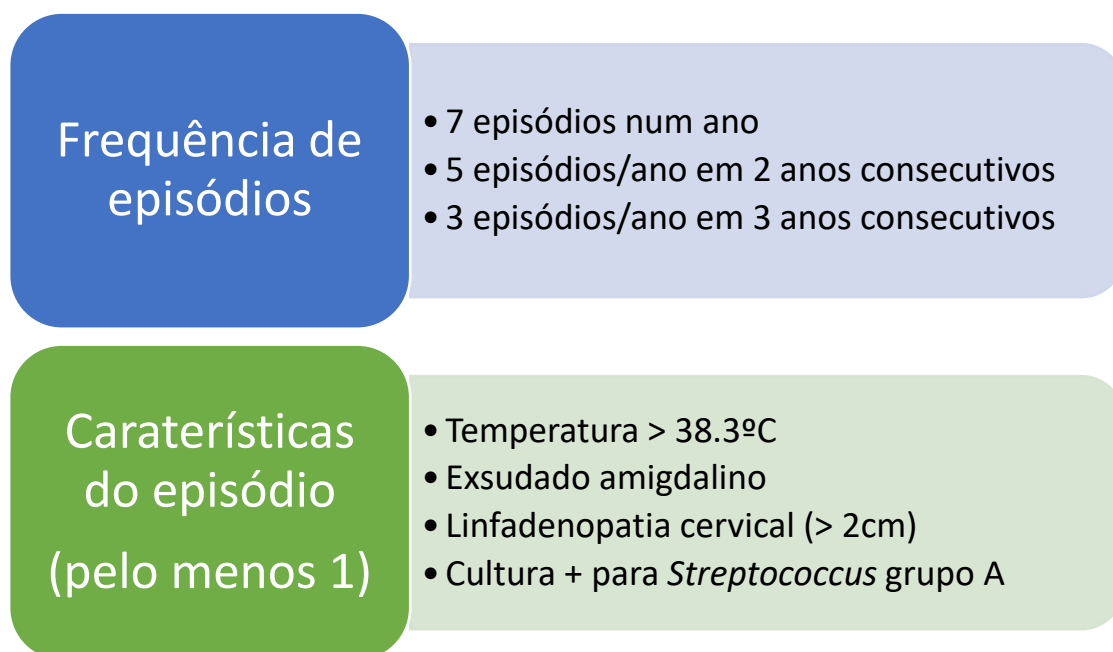
**Figura 3** - Fatores que influenciam negativamente a mortalidade.<sup>(26)</sup>

## Capítulo 2 - Adenoamigdalectomia

### 2.1 Indicações

As principais indicações para a realização da AVA são as infecções das vias aéreas superiores (IVAS) de repetição e os distúrbios respiratórios obstrutivos do sono (DROS).

As amigdalites de repetição constituem a maioria das indicações por IVAS de repetição. <sup>(27)</sup> Existe ainda alguma controvérsia acerca do número de amigdalites necessário para que a cirurgia seja indicada, sendo que a maioria dos otorrinolaringologistas utiliza os critérios de *Paradise*: 7 amigdalites no último ano, 5 amigdalites por ano nos últimos 2 anos ou 3 amigdalites por ano nos últimos 3 anos. Estas amigdalites teriam de se associar a pelo menos 1 dos seguintes: temperatura retal >38.3°C, exsudado amigdalino, linfadenopatia cervical com mais de 2 centímetros ou cultura positiva para *Streptococcus* B-hemolítico do grupo A (*figura 4*). <sup>(28)</sup>



**Figura 4** - Critérios de *Paradise*.

As infecções constituem atualmente uma menor percentagem das indicações para AVA, e afetam sobretudo crianças mais velhas. Esta mudança, observável a partir da década de 80, deveu-se em parte ao aparecimento e uso generalizado dos antibióticos. <sup>(29)</sup> Por outro lado, importa reforçar que o estabelecimento de critérios bem definidos para a realização da cirurgia, que foram criados por JL Paradise em 1984, também contribuiu para o declínio das amigdalites como indicação para AVA. <sup>(30)</sup>

Para além das situações referidas anteriormente, a Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia da Cabeça e do Pescoço (AAOHL-HNS) recomenda nas suas

Guidelines de 2011 <sup>(27)</sup> a realização da AVA, mesmo que não sejam cumpridos os critérios de Paradise, em crianças com amigdalites de repetição e a presença de fatores modificadores, que podem ser divididos em 3 categorias:

1. **Exceções aos critérios baseadas em características individuais:** alergias a múltiplos antibióticos, má tolerância aos episódios de doença com necessidade hospitalização ou se o absentismo escolar relacionado com os episódios está associado a um mau rendimento escolar;
2. **Síndromes clínicas específicas:** síndrome de Marshall (*PFAPA - periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis*), criança com IVAS de repetição que desenvolve, ou tem história de abscesso periamigdalino;
3. **Indicações clínicas com baixo nível de evidência:** convulsões febris, amigdalite crônica (sinais inflamatórios locais por mais de 3 meses, resistentes ao tratamento médico), halitose, hipertrofia amigdalina ou amígdalas crípticas, entre outros.

No caso de detecção de uma tumefação amigdalina unilateral, deverão ser pesquisados outros sinais de malignidade (evolução rápida, adenopatias cervicais, odinofagia) pois neste caso a realização de AVA é urgente, assim como o envio da peça para exame histológico. <sup>(29)</sup>

Ao longo dos últimos anos assistiu-se a uma mudança de paradigma, com os DROS a afirmarem-se como uma indicação cirúrgica, principalmente em crianças com menos de 4 anos de idade. <sup>(1)</sup> A obstrução pode ser localizável a nível das vias aéreas superiores, causando distúrbios obstrutivos do sono. A hipertrofia amigdalina pode também causar sintomas a nível da orofaringe, como dificuldades na deglutição ou distúrbios fonatórios, podendo estes também ser tratados com a realização da AVA. <sup>(29)</sup>

Os DROS englobam um espectro de patologias, que incluem: <sup>(31)</sup>

1. **Roncopatia primária:** forma mais ligeira e mais prevalente, acometendo 7,45% da população pediátrica.
2. **Síndrome da resistência das vias aéreas superiores:** associa a roncopatia ao aumento do esforço respiratório e despertares frequentes.
3. **Hipoventilação obstrutiva:** roncopatia associada a um aumento da pressão parcial de CO<sub>2</sub> no fim da expiração.
4. **Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS):** eventos recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias respiratórias (hipopneias ou apneias, respetivamente) com disrupção da ventilação, do padrão do sono e da oxigenação. Tem uma prevalência que varia entre os 1-5%.

Nem todos os distúrbios obstrutivos do sono têm indicação para AVA, sendo necessária a distinção entre as diferentes entidades. A todas as crianças que apresentem roncopatia deve



ser feita uma história clínica detalhada, inquirindo o cuidador e a criança acerca de sintomas noturnos e diurnos, e um exame físico cuidadoso, pesquisando o volume amigdalino, a morfologia craniofacial e das vias aéreas superiores e sinais indicativos de patologia obstrutiva das vias aéreas (tabela 2). É também importante pesar e medir a criança pois a obesidade é fator de risco para a obstrução da via aérea e a obstrução da via aérea predispõe a um atraso no crescimento. Se forem detetados outros sinais e/ou sintomas indicativos da presença de DROS, a criança deverá ser referenciada para um otorrinolaringologista, que de acordo com a sintomatologia e os achados do exame físico irá verificar a necessidade de se efetuar um registo polissonográfico do sono (PSG). <sup>(31)</sup>

**Tabela 2** - Sinais dos distúrbios obstrutivos do sono <sup>(28, 32)</sup>

Sintomas Diurnos	Sintomas Noturnos	Sinais no Exame Físico
Dificuldade em despertar Distúrbios da memória e concentração Hiperatividade Sonolência diurna Cefaleia ou vômitos matinais	Roncopatia Pausas respiratórias (apneia) Suores noturnos Enurese secundária Cabeça em hiperextensão Sono agitado com despertares frequentes	Hipertrofia adenoamigdalina Distúrbios de desenvolvimento (atraso no crescimento ou obesidade) Anormalidades craniofaciais

A SAOS, na sua forma mais grave, pode levar a complicações cardiovasculares, como hipertensão e insuficiência cardíaca, e também a um atraso no crescimento e desenvolvimento da criança. Assim, torna-se crucial o seu diagnóstico e tratamento precoce. Na maioria dos casos o diagnóstico presumido é feito pela história clínica e exame físico, pelas dificuldades da elaboração da PSG na criança. <sup>(33)</sup>

Segundo as recomendações da AAORL-HNS, de 2011, a criança com DROS deve ser referenciada para a realização de PSG no caso de apresentar um dos seguintes: síndrome de Down, obesidade (>P95), deformidades craniofaciais, doenças neuromusculares, anemia falciforme ou mucopolissacaridoses. A PSG pode ainda ser considerada na criança sem comorbilidades se a necessidade cirúrgica for incerta ou quando há discordância entre o tamanho das amígdalas no exame físico e a severidade dos sintomas. <sup>(33)</sup>

A criança tem uma fisiologia diferente e uma taxa respiratória basal mais elevada comparativamente ao adulto, o que requer que os critérios de diagnóstico de apneia de sono sejam adaptados à idade pediátrica. Para se estabelecer o diagnóstico de SAOS no adulto, o índice de apneia-hipopneia (IAH) tem de ser superior ou igual a 5, enquanto na criança um IAH superior ou igual a 1 é critério diagnóstico. <sup>(34)</sup>

## 2.2 Procedimento

A amigdalectomia consiste num procedimento cirúrgico com o objetivo da remoção completa das amígdalas palatinas. Esta pode ou não ser acompanhada de adenoidectomia, que constitui a exérese das vegetações adenoideas da nasofaringe. <sup>(28)</sup>

No caso de a indicação para a cirurgia ser infecciosa, a amigdalectomia total está indicada. No entanto, nas indicações obstrutivas, pode-se optar por amigdalectomia parcial, com a remoção das porções mediais das amígdalas palatinas. Esta abordagem está associada a menos queixas álgicas no período pós-operatório, com menor necessidade de analgesia e retorno mais rápido à dieta normal, e a menor risco de hemorragia primária e secundária. No entanto, a sua realização é controversa, visto haver um risco de recrescimento do tecido amigdalino de cerca de 6%, podendo haver recorrência do quadro de DROS. <sup>(35)</sup>

A AVA é a cirurgia mais realizada por médicos otorrinolaringologistas, e portanto existe um campo de extensa investigação de modo a diminuir a morbilidade e mortalidade que lhe estão associadas. Muitas técnicas alternativas à disseção a frio foram desenvolvidas, tais como o eletrocautério ou o bisturi a laser. No entanto, segundo as *guidelines* da AAORL-HNS, a disseção a frio com a hemóstase com pontos de sutura é a opção mais segura, minimizando a hemorragia pós-operatória. <sup>(27)</sup>

### 2.2.1 Processo anestésico no paciente asmático

Um procedimento anestésico envolve alguns riscos, particularmente na presença de comorbilidades, como a asma. Por um lado, a anestesia pode desencadear uma exacerbação da asma, por diversos mecanismos: diminuição da função mucociliar, inibição do mecanismo da tosse e alteração da função diafragmática. Por outro lado, é importante salientar as reações de hipersensibilidade ao agente anestésico.

A asma representa um fator de risco para a ocorrência das mesmas, pois a doença, por si só, condiciona uma inflamação das vias respiratórias e uma tendência para o broncospasmo, podendo levar à ocorrência de reações anafiláticas graves e potencialmente fatais. Por fim, é crucial não esquecer que a aplicação de uma anestesia geral implica a necessidade de intubação, acarretando riscos para a via aérea, como a reatividade laríngea e/ou brônquica, que, derivado à fisiopatologia da doença, são maiores na criança asmática. <sup>(36)</sup>

Para prevenir este tipo de complicações, é importante fazer uma abordagem pré-operatória judiciosa. Esta deve incluir a avaliação do controlo da asma e otimização da função pulmonar, e pode ser complementada com a realização de uma radiografia convencional, se se suspeitar de infeção respiratória inferior, ou de uma espirometria, em crianças mais velhas com história de asma de longa duração. <sup>(37)</sup>

É importante instituir terapêutica pré-operatória de modo a reduzir a inflamação das vias aéreas e a diminuir o risco de broncospasmo. Para crianças com a asma bem controlada,

a inalação de um agonista  $\beta_2$  pode ser suficiente, mas no caso de mau controlo da asma pode ser necessária a terapêutica com CI ou, em casos mais graves, CO. No caso de a criança asmática apresentar sintomas de infeção respiratória superior, a cirurgia deve ser adiada 4 a 6 semanas, até a infeção se tornar assintomática. <sup>(37)</sup>

No pós-operatório, a criança deve ser mantida sob vigilância apertada e a terapêutica broncodilatadora deve ser continuada. Se possível, a deambulação precoce e exercícios respiratórios devem ser instituídos. Para controlo da dor, deverá ser utilizado o paracetamol em detrimento dos anti-inflamatórios não esteroides, pois estes últimos podem provocar um excesso de produção de leucotrienos, precipitando uma agudização da asma. <sup>(37)</sup>

## 2.3 Complicações

A AVA é um procedimento relativamente seguro, não estando, no entanto, isenta de complicações, algumas das quais potencialmente fatais. De referir que as complicações são mais frequentemente observadas em crianças com comorbilidades como síndrome de Down, paralisia cerebral, doença cardíaca major, diáteses hemorrágicas e em crianças com idade inferior a 3 anos e com SAOS. <sup>(27)</sup>

A complicação mais comum é a odinofagia, que está presente em quase todos os pacientes. A dor, que pode ser acompanhada por náuseas e vômitos, pode motivar a diminuição da ingestão de alimentos e líquidos, o que poderá levar à desidratação. <sup>(38), (39)</sup>

Apesar de não tão frequente, a hemorragia pode ocorrer no pós-operatório e ser potencialmente fatal, merecendo, portanto, uma especial atenção. <sup>(35)</sup>. Dependendo do tempo que decorreu desde a cirurgia até ao aparecimento da hemorragia, esta pode ser classificada em primária (até 24 horas após a cirurgia) e secundária (mais de 24 horas após a cirurgia), e apresenta uma prevalência de 2.4% e 2.6%, respetivamente. A hemorragia pós-amigdalectomia pode levar à readmissão hospitalar e necessidade de revisão da hemóstase, e mais raramente requer transfusão sanguínea. <sup>(39)</sup>

As complicações respiratórias têm uma prevalência de 9.4% após a AVA, e incluem eventos intra-operatórios (broncospasmo e dessaturação) e pós-operatórios (principalmente na primeira noite, com dessaturações, roncopatia e perturbação do sono). As crianças com indicação cirúrgica por DROS têm um risco aumentado em 5 vezes de desenvolverem estas complicações, para além de necessitarem com mais frequência de suplementação com oxigénio, entubação orofaríngea e ventilação assistida. <sup>(39)</sup>

Por outro lado, os pacientes com DROS têm metade do risco de desenvolverem complicações hemorrágicas, quando comparados com os pacientes com IVAS de repetição, possivelmente porque estas últimas condicionam um aumento da vascularização amigdalina e dos tecidos circundantes. <sup>(39)</sup>

Assim, torna-se importante a identificação das crianças em risco de desenvolverem complicações respiratórias e/ou hemorrágicas, particularmente porque a maioria das AVA são realizadas em contexto de ambulatório, com altas precoces.

## 2.4 Efeito no Sistema Imunitário

As amígdalas palatinas juntamente com as amígdalas linguais e as adenoides, formam o anel de Waldeyer. São órgãos linfóides secundários e fazem parte do tecido linfóide associado às mucosas (MALT), iniciando uma resposta imunitária contra antígenos que penetrem no organismo por via nasal ou oral. Estas estruturas têm uma atividade imunológica mais proeminente entre os 3 e os 10 anos de idade, sofrendo algum grau de involução ao longo da adolescência e início da idade adulta. <sup>(27)</sup>

O epitélio amigdalino é críptico e reticulado e contém células especializadas, denominadas células M, que participam no transporte destes antígenos para zonas mais internas da amígdala. Posteriormente, os antígenos vão ser processados por macrófagos e células dendríticas e apresentados aos linfócitos T *helper*, que vão estimular a produção dos linfócitos B. Por sua vez, os linfócitos B vão assumir uma de duas funções possíveis: podem migrar para a nasofaringe, participando de processos de imunidade celular; ou podem evoluir para plasmócitos produtores de imunoglobulinas (Ig), sendo a mais importante a IgA, e desencadear uma resposta imune humoral. <sup>(27), (40)</sup>

Tendo em conta que as amígdalas apresentam, comprovadamente, função imunológica, é importante considerar qual o efeito que a sua remoção poderá ter no sistema imunológico da criança. Este tema continua a suscitar discussão e controvérsia na comunidade científica, sendo que nos últimos anos foram publicados vários estudos com o objetivo de estudar o impacto a curto e a longo prazo da remoção cirúrgica das amígdalas na resposta imune celular e humoral.

Numa meta-análise realizada em 2015 por *Bitar et al*, <sup>(41)</sup> foram incluídos 35 artigos publicados entre 1971 e 2014. O estudo do efeito da AVA na imunidade humoral e celular foi feito em separado: 30 artigos avaliaram a imunidade humoral e 16 artigos avaliaram a imunidade celular. Nenhum artigo demonstrou um efeito negativo da AVA na imunidade celular, mas 4 artigos, publicados entre 1971 e 1992, concluíam que a AVA pode ser prejudicial à imunidade humoral da criança. No entanto, os estudos mais recentes não demonstraram qualquer prejuízo da realização da AVA na imunidade celular e humoral da criança submetida a este procedimento, a curto ou a longo prazo.

## Capítulo 3 - Resultados

### 3.1 Descrição dos Estudos

Neste trabalho foram incluídos 5 estudos, que envolveram no total 41240 crianças. Dos artigos incluídos, 4 foram realizados nos EUA e 1 foi realizado no Chile, sendo que todos os estudos foram realizados entre 2007 e 2014.

O procedimento cirúrgico comum a todos os estudos é a amigdalectomia, que pode ou não ser acompanhada por adenoidectomia. Em quatro dos estudos as indicações cirúrgicas contemplaram as IVAS de repetição e/ou os DROS, enquanto num deles a SAOS foi a única indicação. O diagnóstico de asma foi feito maioritariamente por história clínica, sendo que apenas um estudo procedeu à realização de espirometria antes e após a cirurgia.

Os *outcomes* avaliados incluem: *scores* de questionários de avaliação do controlo da asma e da qualidade de vida da criança asmática, resultados de espirometrias, necessidade de utilização de medicação respiratória, número de visitas aos serviços hospitalares, ocorrência de exacerbações da asma e níveis de marcadores biológicos (Quitotriodase e YKL-40). As características dos estudos encontram-se resumidas na tabela 3.

## Impacto da Adenoamigdalectomia no Curso da Asma Infantil: Revisão Sistemática

**Tabela 3** - Resumo das características do estudo. N: número da amostra; Dx: diagnóstico; AVA: Adenoamigdalectomia; ICD-9-CM: *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*; DROS: Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono; Pré-op: pré-operatório; Pós-op: pós-operatório; SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; S/: sem; Info: informação; IVAS: Infecções das Vias Aéreas Superiores; ♂: sexo masculino; PSG: Polissonografia.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	N	Grupos	Sexo	Idade (anos)	Dx Asma	Critério AVA	Avaliações	Outcomes
<i>Bhattacharjee et al</i> <sup>(42)</sup> , 2014	Estudo retrospectivo	40518	Asma + AVA: 13506 Asma s/ AVA: 27012	55% ♂	7,7	ICD-9-CM + Espirometria	IVAS de Repetição e/ou DROS	12m pré-op 12m pós-op	<ul style="list-style-type: none"> <li>Espirometria</li> <li>Utilização de Medicação Respiratória</li> <li>Eventos Agudos</li> <li>Utilização dos Cuidados de Saúde</li> </ul>
<i>Levin et al</i> <sup>(43)</sup> ; 2014	Estudo prospetivo	130	AVA + Asma: 66 AVA s/ Asma: 64	Asma - 62% ♂ Controlo - 48% ♂	Asma: 6,4 Controlo: 5,8	História clínica	IVAS de Repetição e/ou DROS	Pré-op 6m pós-op	<ul style="list-style-type: none"> <li>Questionários</li> <li>Utilização de Medicação Respiratória</li> <li>Utilização dos Cuidados de Saúde</li> <li>Níveis de YKL-40 e Quitotriodase</li> </ul>
<i>Kheirandish-Gozal et al</i> <sup>(44)</sup> ; 2011	Estudo prospetivo	92	Asma + AVA: 58 Asma s/ AVA: 34	53% ♂	6,6	História clínica + Espirometria	DROS - SAOS diagnosticada por PSG	Pré-op 12m pós-op	<ul style="list-style-type: none"> <li>Questionários</li> <li>Espirometria</li> <li>Utilização de Medicação Respiratória</li> <li>Eventos Agudos</li> </ul>
<i>Busino et al</i> <sup>(45)</sup> ; 2010	Estudo retrospectivo	465	AVA + Asma: 92 AVA s/ asma: 372	Asma - 64,5% ♂ Controlo - 54,6% ♂	Asma: 6,1 Controlo: 5,7	História clínica	IVAS de Repetição e/ou DROS	12m pré-op 12m pós-op	<ul style="list-style-type: none"> <li>Questionários</li> <li>Espirometria</li> <li>Utilização de Medicação Respiratória</li> <li>Utilização dos Cuidados de Saúde</li> </ul>
<i>Royer et al</i> <sup>(46)</sup> , 2007	Estudo prospetivo	35	S/ grupo controlo	S/ info	7	História clínica	IVAS de Repetição e/ou DROS	Pré-op 6m pós-op	<ul style="list-style-type: none"> <li>Questionários</li> </ul>

### 3.2 Outcomes - Questionários

Na [tabela 4](#) apresentam-se os estudos que recorreram a questionários validados para avaliação quer do controlo da doença, quer da qualidade de vida do paciente asmático. Estes questionários foram aplicados no período pré-operatório e no *follow-up* pós-operatório, de modo a perceber qual seria a influência da cirurgia nestes parâmetros.

**Tabela 4 - Outcomes: Questionários.** C-ACT: *Childhood Asthma Control Test*; PAQLQ: *Pediatric Asthma Quality of Life*; AVA: Adenoamigdalectomia. Níveis de evidência de acordo com a *National Guideline Clearinghouse*.

Autor e Ano	Outcome	Resultados	p-value	Principais Conclusões	Nível de Evidência
<i>Royer et al</i> <sup>(46)</sup>	Pontuação média do questionário PAQLQ	Pré-AVA: 5.3 Pós-AVA: 6.4	p<0.05	Benéfico	III
<i>Kheirandish-Gozal et al</i> <sup>(44)</sup>	Pontuação média do questionário de controlo da asma	Pré-AVA: 3,1 Pós-AVA: 1,9	p<0.0001	Benéfico	III
<i>Busino et al</i> <sup>(45)</sup>	Pontuação média do c-ACT	Pré-AVA: 18.5 Pós-AVA: 20.5	p<0.05	Benéfico	III
<i>Levin et al</i> <sup>(43)</sup>	Pontuação média do c-ACT	Pré-AVA: 22 Pós-AVA: 25	P<0.001	Benéfico	III

*Royer et al* <sup>(46)</sup> avaliou a qualidade de vida do paciente asmático através do *Pediatric Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ), validado para espanhol. Neste questionário constam 23 perguntas, divididas em 3 secções: limitação de atividades, sintomas físicos e aspetos emocionais. Cada pergunta pode ser classificada de 1 a 7 pelo paciente, sendo que o maior valor indica uma melhor avaliação desse item. A pontuação média do PAQLQ melhorou 1.1 pontos no pós-operatório, o que constitui uma melhoria clínica moderada ( $p<0.05$ ). Esta melhoria verificou-se sobretudo a nível da limitação de atividades (correr e dormir) e/ou presença de sintomas, não havendo alteração no que concerne aos aspetos emocionais da doença.

*Kheirandish-Gozal et al* <sup>(44)</sup> não utilizou nenhum questionário validado mas avaliou o controlo da asma através da monitorização de sintomas noturnos e diurnos por grau de severidade de 0 a 5, sendo 0 inexistentes e 5 severos, e considerando que uma pontuação superior a 2 indicava uma asma mal controlada. Na consulta de *follow-up*, 12 meses após a cirurgia, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa ( $p<0.0001$ ) no *score* médio do questionário.

O c-ACT consiste num questionário com 7 perguntas, e cuja pontuação final pode variar entre 0-27, estando um valor mais baixo relacionado com um controlo asmático mais pobre. <sup>(47)</sup> Num estudo publicado em 2010, *Busino et al* <sup>(45)</sup> concluiu que as pontuações do c-ACT

melhoraram significativamente após a cirurgia ( $p<0.05$ ). Do mesmo modo, *Levin et al* <sup>(43)</sup> observou uma melhoria com significado estatístico ( $p<0.001$ ) na pontuação média deste questionário.

### 3.3 Outcomes - Espirometria

O controlo espirométrico da asma não foi realizado em todos os estudos, sendo que apenas 2 fizeram referência à realização da espirometria pelos participantes (tabela 5).

*Bhattacharjee et al* <sup>(42)</sup> comparou as requisições de espirometrias antes e após a AVA, constatando uma diminuição significativa ( $p<0.0001$ ) na taxa de realização das mesmas. Neste estudo considerou-se que uma melhoria da asma estava associada a um menor número de espirometrias realizadas.

Por sua vez, *Kheirandish-Gozal et al* <sup>(44)</sup> submeteu todos os participantes a provas de função respiratória, observando um aumento estatisticamente significativo do valor de  $FEV_1$  (6.4%), cerca de 12 meses após o procedimento cirúrgico. Nos pacientes asmáticos que não realizaram a AVA (grupo controlo) não se verificou melhoria significativa dos valores do  $FEV_1$  ( $p>0.05$ ).

**Tabela 5 - Outcomes: Espirometria.** AVA: Amigdalectomia;  $FEV_1$ : Volume Expiratório Forçado no 1º segundo. Níveis de evidência de acordo com a *National Guideline Clearinghouse*.

Autor e Ano	Outcome	Resultados	p-value	Principal Conclusão	Nível de Evidência
<i>Bhattacharjee et al</i> <sup>(42)</sup>	Taxas de requisição de espirometria	Pré-AVA: 19.1% Pós-AVA: 7.4%	$p<0.0001$	Benéfico	III
<i>Kheirandish-Gozal et al</i> <sup>(44)</sup>	Valor espirométrico do $FEV_1$	Pré-AVA: 80.1% Pós-AVA: 86.5%	$p<0.04$	Benéfico	III

### 3.4 Outcomes - Utilização de Medicação Respiratória

Outro dos parâmetros avaliados foi a necessidade de utilização de medicação respiratória para o controlo da asma (tabela 6). Dependendo da metodologia dos estudos, diferentes *outcomes* foram observados: 3 estudos analisaram apenas 1 classe farmacológica (CO ou  $\beta$ -agonistas) e 1 estudo analisou múltiplas classes farmacológicas (BAAC, CI, BAAL/CI, ARLT e CO).

*Bhattacharjee et al* <sup>(42)</sup> utilizou a base de dados *MarketScan* para pesquisar as receitas prescritas às crianças asmáticas sujeitas a AVA no ano antes e no ano após a realização da cirurgia. O que se observou foi uma diminuição significativa na maioria dos medicamentos prescritos para o controlo da asma, no ano que se seguiu à operação, incluindo os BAAC, os CI,



os ARLT ( $p<0,0001$ ) e os CO ( $p=0.003$ ), havendo apenas um ligeiro aumento da prescrição da combinação de BAAL + CI ( $p<0.0001$ ).

Num estudo realizado em 2010, *Busino et al* <sup>(45)</sup> observou uma diminuição significativa da utilização de corticoides sistêmicos pelas crianças asmáticas nos 12 meses após a cirurgia. Similarmente, *Levin et al* <sup>(43)</sup> verificou uma redução no uso de CO, de 1.11 cursos por criança/ano para 0.21 cursos por criança/ano.

Por último, *Kheirandish-Gozal et al* <sup>(44)</sup> constatou uma diminuição estatisticamente significativa na frequência de utilização de  $\beta$ -agonistas/semana ( $p<0.001$ ), que passou de 4,3 vezes no período que antecedeu a cirurgia para 2,1 vezes após a cirurgia, o que representa uma diminuição para cerca de metade da dose de  $\beta$ -agonistas utilizada antes da cirurgia.

**Tabela 6 - Outcomes:** Utilização de Medicação Respiratória. CI: Corticosteroides Inalados; BAAL:  $\beta$ -agonistas de Ação Longa; BAAC:  $\beta$ -agonistas de Ação Curta; ARLT: Antagonistas dos Recetores de Leucotrienos; CO: Corticosteroides Orais. Níveis de evidência de acordo com a *National Guideline Clearinghouse*.

Autor e Ano	Outcomes	Resultados	p-value	Principal Conclusão	Nível de Evidência
<i>Bhattacharjee et al</i> <sup>(42)</sup>	Utilização de BAAC	↓ 16,7%	p<0.0001	Benéfico	III
	Utilização de CI	↓ 21,5%			
	Utilização de BAAL/CI	↑ 2,2%			
	Utilização de ARLT	↓ 13,4%	p=0,003		
	Utilização de CO	↓ 23,7%			
<i>Busino et al</i> <sup>(45)</sup>	Utilização de CO	Diminuição significativa	p<0,01	Benéfico	III
<i>Levin et al</i> <sup>(43)</sup>	Cursos de CO/ano	1,11 → 0,21	P<0,01	Benéfico	III
<i>Kheirandish-Gozal et al</i> <sup>(44)</sup>	Utilização de B-agonistas/semana	4,3 → 2,1	p<0,001	Benéfico	III

### 3.5 Outcomes - Episódios Agudos e Utilização dos Cuidados de Saúde

De modo a avaliar o impacto da cirurgia nas exacerbações da asma e no recurso aos cuidados de saúde, os estudos analisados incluíram parâmetros como o número de agudizações da asma por ano e de visitas ao serviço de urgência, o absentismo laboral ou escolar, entre outros.

*Bhattacharjee et al* <sup>(42)</sup> analisou a ocorrência de crises asmáticas, notando um diminuição de 30% na codificação de Exacerbação da Asma e de 37.9% na codificação de *Status Asmathicus* Agudo (SAA) (tabela 8). Neste estudo também se avaliaram outros parâmetros relacionados com eventos agudos: ocorrência de broncospasmo e pieira e necessidade de terapêutica com broncodilatadores por inalação contínua no SU, sendo que todas diminuíram significativamente nos 12 meses que se seguiram à cirurgia. A acrescentar, evidenciou-se uma

diminuição dos episódios de entubação de 30% que, no entanto, não foi estatisticamente significativa ( $p=1$ ) (tabela 7).

*Busino et al* <sup>(45)</sup> observou uma diminuição significativa das visitas ao SU (SU) ( $p<0.01$ ). Por sua vez, *Levin et al* <sup>(43)</sup> também constatou uma diminuição das visitas ao SU, assim como uma diminuição do número de hospitalizações ( $p<0.05$ ). Este último também analisou o absentismo escolar/laboral em dias, que reduziu de 3.86 dias para 2 dias nas crianças com asma e de 2.79 dias para 1.13 dias nos cuidadores destas, como se pode observar na tabela 7.

Por fim, *Kheirandish-Gozal et al* <sup>(44)</sup> comparou o número de crises asmáticas nos anos pré e pós cirurgia, notando uma diminuição de cerca de 4 para aproximadamente 2 exacerbações/ano (tabela 8).

**Tabela 7 - Outcomes:** Utilização dos Cuidados de Saúde. SU: Serviço de Urgência; N°: número. Níveis de evidência de acordo com a *National Guideline Clearinghouse*.

Autor e Ano	Outcomes	Resultados	p-value	Principal Conclusão	Nível de Evidência
<i>Bhattacharjee et al</i> <sup>(42)</sup>	Broncospasmo	↓ 25,1%	p=0,04	Benéfico	III
	Pieira	↓ 40,3%	p<0,0001		
	Inalação contínua 1º hora	↓ 30%			
	Episódios de intubação	↓ 27,2%	p=1		
<i>Busino et al</i> <sup>(45)</sup>	Nº de visitas ao SU	Diminuição significativa	p<0,01	Benéfico	III
<i>Levin et al</i> <sup>(43)</sup>	Visitas ao SU	1,88 → 0,4	p<0,05	Benéfico	III
	Hospitalizações	0,09 → 0			
	Absentismo escolar (em dias)	3,86 → 2			
	Absentismo laboral (em dias)	2,79 → 1,13			

**Tabela 8 - Outcomes:** Eventos Agudos. SAA: *Status Asmathicus* Agudo; EAA: Exacerbação Aguda da Asma. Níveis de evidência de acordo com a *National Guideline Clearinghouse*.

Autor e Ano	Outcomes	Resultados	p-value	Principal Conclusão	Nível de Evidência
<i>Bhattacharjee et al</i> <sup>(42)</sup>	SAA	↓37.9%	p<0.0001	Benéfico	III
	EAA	↓30%			
<i>Kheirandish-Gozal et al</i> <sup>(44)</sup>	EAA/ano	4,1 → 1,8	p<0,0001	Benéfico	III

### 3.6 Outcomes - Níveis de marcadores biológicos: YKL-40 e Quitotriosidase

*Levin et al* <sup>(43)</sup> mediu os níveis de atividade da quitotriosidase e os níveis séricos da YKL-40 através da recolha de sangue venoso, intraoperatoriamente, e no *follow-up*, 6 meses após a cirurgia (tabela 9).

Observou-se uma diminuição significativa dos níveis de atividade da quitotriosidase em circulação nas crianças asmáticas ( $p<0.01$ ), sendo que a atividade desta quitinase não mudou significativamente no grupo de controlo ( $p=0.83$ ). Dentro do grupo de crianças asmáticas, apenas as que apresentaram melhoria do controlo da asma após a cirurgia demonstraram melhoria significativa dos níveis de atividade da quitotriosidase ( $p<0.001$ ), sendo que os níveis base de atividade desta enzima foram significativamente mais altos neste grupo ( $p<0.01$ ).

Os níveis da YKL-40 não se alteraram significativamente em nenhum dos grupos em estudo ( $p>0.05$ ).

**Tabela 9 - Outcomes:** Níveis de marcadores biológicos. Níveis de evidência de acordo com a *National Guideline Clearinghouse*.

Autor e Ano	Outcomes	Resultados	p-value	Principal Conclusão	Nível de Evidência
Levin et al <sup>(43)</sup>	Níveis de atividade da Quitotriosidase	↓ média de 0.4 nmol/ml/hora	$p<0.01$	Benéfico	III
	Níveis séricos da YKL-40	Alteração não significativa	$P>0.05$		



## Capítulo 4 - Discussão

Os 5 estudos incluídos avaliaram diferentes parâmetros, sendo que, após a análise dos resultados, o que se verificou foi: melhoria do controlo sintomático da asma, melhoria da qualidade de vida da criança asmática e dos seus cuidadores, diminuição da utilização de medicação respiratória (CO, CI,  $\beta$ -agonistas inalados e ARLT), redução da ocorrência de episódios agudos, como exacerbações e SAA, e da recorrência aos cuidados de saúde (SU e/ou necessidade de hospitalização) e diminuição dos níveis de atividade da enzima quitotriosidase.

No estudo elaborado por *Bhattacharjee et al* <sup>(42)</sup> verificou-se que houve um aumento da utilização da combinação de CI com BAAL no período que se seguiu à cirurgia. Esta observação pode ser explicada pelo facto de a maioria das crianças ter uma asma mal controlada, sendo que poderiam estar a utilizar a medicação do degrau 5 da escada terapêutica. Se após a cirurgia obtiveram um melhor controlo da sua patologia, baixaram para o degrau 4, que inclui esta combinação como opção de tratamento.

Apenas o estudo de *Kheirandish-Gozal et al* <sup>(44)</sup> inclui crianças com DROS como única indicação cirúrgica para AVA, sendo que em todos os outros estudos foram incluídas crianças quer com IVAS de repetição, quer com DROS, não fazendo uma distinção clara entre os resultados obtidos para as diferentes indicações. Caso este estudo comparativo tivesse sido feito, poder-se-ia concluir quais os pacientes asmáticos que mais beneficiariam da AVA.

Nos estudos elaborados por *Levin et al* <sup>(43)</sup> e *Kheirandish-Gozal et al* <sup>(44)</sup> investigou-se o efeito da AVA nas crianças asmáticas com doença mal controlada, obtendo-se resultados positivos neste subgrupo de pacientes. O que se verifica é que estes indivíduos também beneficiam da realização da cirurgia, não devendo a mesma estar contraindicada com base apenas no mau controlo da patologia asmática.

Apenas um dos estudos, concretizado por *Levin et al* <sup>(43)</sup>, tem em consideração os níveis de marcadores biológicos da doença asmática: quitotriosidase e YKL-40. Visto o seu potencial como marcadores de severidade da asma e de prognóstico, seria interessante a realização de mais estudos que incluíssem a medição dos valores destas proteínas e os correlacionassem com a evolução da asma (melhoria clínica/espirométrica) observada após a realização da AVA.

Este trabalho não inclui apenas artigos em Inglês, tendo sido também feita a pesquisa em Espanhol e Português, o que permitiu uma maior globalidade de resultados. Para além disso, foi utilizado um período de pesquisa de 10 anos, que admitiu a inclusão de artigos mais recentes e atualizados.

No entanto, este trabalho também apresenta algumas fraquezas. A pesquisa foi feita apenas em 3 bases de dados: *Scielo*, *Pubmed* e *B-On*. Nenhum dos estudos incluídos apresentou uma divisão dos resultados de acordo com as características demográficas dos participantes:

idade, sexo, situação socioeconómica ou localização geográfica. Sendo assim, não se consegue perceber quais as crianças que mais beneficiariam da realização da AVA. Para além disso, todos os estudos incluídos são observacionais (nível de evidência III), com grau de recomendação C.

## Conclusões Finais e Perspetivas Futuras

As evidências apresentadas neste estudo sugerem que não há qualquer tipo de contraindicação para a realização da AVA na criança asmática, podendo esta até obter algum benefício clínico a nível do controlo de sintomas, da qualidade de vida, da utilização de medicação respiratória e da ocorrência de crises asmáticas agudas (grau de recomendação C).

Aguarda-se a realização de ensaios clínicos controlados e, idealmente, aleatorizados sobre esta temática, que permitam níveis de evidência e graus de recomendação mais elevados. Adicionalmente, estudos com períodos de *follow-up* mais longos permitiriam perceber a influência da cirurgia na evolução da asma a longo prazo, e não apenas nos 12 meses que se seguem à cirurgia.

Também se considera oportuna a elaboração de mais estudos prospetivos que investiguem a relação entre a asma, a AVA e os DROS.





## Referências Bibliográficas

1. Ahmed AO, Aliyu I, Kolo ES. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy: Our experience. *Niger J Clin Pract.* 2014 Janeiro; 17(1):90-94.
2. Koshy E, Bottle A, Murray J, Sharland M, Saxena S. Changing Indications and Socio-Demographic Determinants of (Adeno)Tonsillectomy among Children in England - Are They Linked? A Retrospective Analysis of Hospital Data. *PLoS ONE.* 2014 Agosto 11; 9(8): e103600. doi:10.1371/journal.pone.0103600.
3. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, Liu X. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS data brief.* 2012 Maio; (94):1-8.
4. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. *Allergy.* 2012 Agosto; 67(8): 976-997. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
5. Almeida AB, Almeida MM, Todo-Bom A, Loureiro C, Fonseca JA, Azevedo LF, et al. I Inquérito Nacional sobre Asma. *Direção Geral da Saúde (DGS).* 2010 Dezembro. 13p.
6. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy.* 2012 Agosto 29; 2(1):15. doi:10.1186/2045-7022-2-15.
7. Branco PT, Nunes RA, Alvim-Ferraz MC, Martins FG, Ferraz C, Vaz LG, et al. Asthma prevalence and risk factors in early childhood at Northern Portugal. *Rev Port Pneumol.* 2016 Maio; 22(3):146-150. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.11.001.
8. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Dezembro; 142(6):1351-8. doi:10.1164/ajrccm/142.6\_Pt\_1.1351.
9. Perera F, Tang WY, Herbstman J, Tang D, Levin L, Miller R, et al. Relation of DNA Methylation of 5'-CpG Island of ACSL3 to Transplacental Exposure to Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Childhood Asthma. *PLoS One.* 2009 Fevereiro; 4(8):e4488. doi: 10.1371/annotation/6a678269-9623-4a13-8b19-4e9431ff3cb6.
10. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev.* 2013 Janeiro; 13 Suppl 2:S9-15. doi: 10.1016/S1526-0542(12)70161-6.

11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
12. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *BMJ*. 2014 Novembro 24; 349:g5517. doi: 10.1136/bmj.g5517.
13. Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodeling in asthma. *JCI Insight*. 1999 Outubro; 104(8):1001-6. doi: 10.1172/JCI8124.
14. Ober C, Chupp GL. The Chitinase and Chitinase-Like Proteins: A Review of Genetic and Functional Studies in Asthma and Immune-Mediated Diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Outubro; 9(5):401-8. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283306533.
15. Bargagli E, Olivieri C, Margollicci M, Bennett D, Luddi A, Perrone M et al. Serum Chitotriosidase Levels in Patients with Allergic and Non-Allergic Asthma. *Respiration*. 2010; 79(5):437-8. doi: 10.1159/000277664.
16. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S et al. A Chitinase-like Protein in the Lung and Circulation of Patients with Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2007 Novembro 15; 357(20):2016-27.
17. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Online Appendix, 2016. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
18. Figueria F, Manuel A, Raposo L. Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica: síndrome de sobreposição asma-DPOC. *Salutis Scientia*. 2016 Março; 8:13-9.
19. Koolen BB, Pijnenburg MW, Brackel HJ, Landstra AM, van den Berg NJ, Merkus PJ, Hop WC, et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINA) criteria with the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test (ACT). *Eur Respir J*. 2011; 38(3):561-6. doi: 10.1183/09031936.00173710.
20. Sudhanthar S, Thakur K, Sigal Y, Turner J, Gold J. Improving asthma severity and control screening in a primary care pediatric practice. *BMJ Qual Improv Rep*. 2016; 5(1):u209517.w4133. doi: 10.1136/bmjquality.u209517.w4133.
21. Gosavi S, Nadig P, Haran A. Factors Contributing Towards Poor Asthma Control in Patients on Regular Medication. *J Clin Diagn Res*. 2014 Junho; 10(6):OC31-5. doi: 10.7860/JCDR/2016/18670.8052.
22. Schleich FN, Chevrement A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2014 Julho; 44(1):97-108. doi: 10.1183/09031936.00201813.
23. Casciano J et al. Value of peripheral blood eosinophil markers to predict severity of asthma. *BMC Pulm Med*. 2016 Julho 29; 16(1):109. doi: 10.1186/s12890-016-0271-8.

24. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2014 Fevereiro; 59(2):94-9.
25. Kim MY, Lee SY, Jo EJ, Lee SE, Kang MG, Song WJ, et al. Feasibility of a smartphone application based action plan and monitoring in asthma. *Asia Pac Allergy*. 2016 Julho; 6(3):174-80. doi: 10.5415/apallergy.2016.6.3.174.
26. D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanziola A, Sanduzzi A, Vatrella A, et al. Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med*. 2016 Outubro 12; 11:37. doi: 10.1186/s40248-016-0073-0.
27. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Janeiro; 144(1 Suppl):S1-30. doi: 10.1177/0194599810389949.
28. Lescanne E, Chiron B, Constant I, Couloigner V, Fauroux B, Hassani Y, et al. Pediatric tonsillectomy: Clinical practice guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012 Outubro; 129(5):264-71. doi: 10.1016/j.anorl.2012.03.003.
29. Gates GA, Folbre TW. Indications for adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986; 112:501-2.
30. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med*. 1984 Março 15; 310(11):674-83. doi: 10.1056/NEJM198403153101102.
31. DelRosso LM. Epidemiology and Diagnosis of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016 Janeiro; 46(1):2-6. doi: 10.1016/j.cppeds.2015.10.009.
32. Dehlink E, Tan HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2016 Fevereiro; 8(2):224-35. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.04.
33. Roland PS, Rosenfeld RM, Brooks LJ, Friedman NR, Jones J, Kim TW et al. Clinical Practice Guidelines: Polysomnography for Sleep-Disordered Breathing Prior to Tonsillectomy in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Julho; 145(1 Suppl):S1-15. doi: 10.1177/0194599811409837.
34. Chan J, Edman JC, Koltai PJ. Obstructive sleep apnea in children. *Am Fam Physician*. 2004 Março 1; 69(5):1147-54.
35. Smith S. Tonsillotomy: An Alternative Surgical Option to Total Tonsillectomy in Children with Obstructive Sleep Apnoea. *Aust Fam Physician*. 2016 Dezembro; 45(12):894-896.

36. Mirone C, Preziosi D, Mascheri A, Micarelli G, Farioli L, Balossi LG et al. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. *Clin Mol Allergy*. 2015 Junho 22; 13(1):11. doi: 10.1186/s12948-015-0017-9.
37. Rajesh MC. Anaesthesia for children with bronchial asthma and respiratory infections. *Indian J Anaesth*. 2015 Setembro; 59(9):584-8. doi: 10.4103/0019-5049.165853.
38. Stuck BA, Windfuhr JP, Genzwürker H, Schroten H, Tenenbaum T, Götte K. Tonsillectomy in Children. *Dtsch Arztebl Int*. 2008 Agosto 28; 105(49):852-61.
39. De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinov S, Bhattacharjee R, Tan HL, Kheirandish-Gozal L et al. Adenotonsillectomy Complications: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015 Outubro; 136(4):702-18. doi: 10.1542/peds.2015-1283.
40. Scadding GK. Immunology of the tonsil: a review. *J R Soc Med*. 1990 Fevereiro; 83(2):104-7.
41. Bitar MA, Dowli A, Mourad M. The effect of tonsillectomy on the immune system: A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Agosto; 79(8):1184-91. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.05.016.
42. Bhattacharjee R, Choi BH, Gozal D, Mokhlesi B. Association of Adenotonsillectomy with Asthma Outcomes in Children: A Longitudinal Database Analysis. *PLoS Med*. 2014 Novembro 4; 11(11):e1001753. doi: 10.1371/journal.pmed.1001753.
43. Levin JC, Gagnon L, He X, Baum ED, Karas DE, Chupp GL. Improvement in Asthma Control and Inflammation in Children Undergoing Adenotonsillectomy. *Pediatr Res*. 2014 Março; 75(3):403-8. doi: 10.1038/pr.2013.237.
44. Kheirandish-Gozal L, Dayyat EA, Eid NS, Morton RL, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea in Poorly Controlled Asthmatic Children: Effect of Adenotonsillectomy. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Setembro; 46(9):913-8. doi: 10.1002/ppul.21451.
45. Busino RS, Quraishi HA, Aguila HA, Montalvo E, Connelly P. The Impact of Adenotonsillectomy on Asthma in Children. *Laryngoscope*. 2010; 120 Suppl 4:S221. doi: 10.1002/lary.21688.
46. Royer MF, López MG, Mamani RJ, Pinto RM. Efecto de la adenoamigdalectomía en la calidad de vida de pacientes pediátricos asmáticos. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2007 Agosto; 67(2): 135-140.
47. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Abril; 119(4):817-25.